

D6  
PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(S1) Internationale Patentklassifikation 5 :  A61K 31/70, 9/20	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 90/08549  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. August 1990 (09.08.90)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE89/00567		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(22) Internationales Anmeldedatum: 28. August 1989 (28.08.89)		
(30) Prioritätsdaten: 302,403 26. Januar 1989 (26.01.89) US		
(71)(72) Anmelder und Erfinder: SPECK, Ulrich [DE/DE]; Benediktinerstraße 50, D-1000 Berlin 28 (DE).		
(74) Anwalt: WABLAT, Wolfgang; Potsdamer Chaussee 48, D-1000 Berlin 38 (DE).		
(81) Bestimmungsstaat: JP.		

(54) Title: N-ACETYLGLUCOSAMINE PREPARATIONS FOR ORAL ADMINISTRATION

(54) Bezeichnung: N-ACETYLGLUCOSAMIN-ZUBEREITUNGEN ZUR BUCCALEN ANWENDUNG

(57) Abstract

N-acetylglucosamine preparations for oral administration, used to treat degenerative and inflammatory diseases of the articulations and of the connective tissue and stroma, and related diseases.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die buccale Anwendung von N-Acetylglucosamin zur Therapie degenerativer und entzündlicher Erkrankungen der Gelenke und des Bindegewebes sowie verwandter Erkrankungen.

BEST AVAILABLE COPY

#### **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT Österreich  
AU Australien  
BB Barbados  
BE Belgien  
BF Burkina Fasso  
BG Bulgarien  
BJ Benin  
BR Brasilien  
CA Kanada  
CF Zentrale Afrikanische Republik  
CG Kongo  
CH Schweiz  
CM Kamerun  
DE Deutschland, Bundesrepublik  
DK Dänemark

ES Spanien  
FI Finnland  
FR Frankreich  
GA Gabon  
GB Vereinigtes Königreich  
HU Ungarn  
IT Italien  
JP Japan  
KP Demokratische Volksrepublik Korea  
KR Republik Korea  
LI Liechtenstein  
LK Sri Lanka  
LU Luxemburg  
MC Monaco  
MG Madagaskar

ML Mali  
MR Mauritanien  
MW Malawi  
NL Niederlande  
NO Norwegen  
RO Rumänien  
SD Sudan  
SE Schweden  
SN Senegal  
SU Soviet Union  
TD Tschad  
TG Togo  
US Vereinigte Staaten von Amerika

1 N-Acetylglucosamin Zubereitungen zur buccalen Anwendung

Die Gelenke des Menschen und der Wirbeltiere sind außerordentlich starken, wechselhaften und z.T. zivilisationsbedingt einseitigen Belastungen ausgesetzt. Sehr glatte Oberflächen der Knochen an den Gelenkflächen, die hervorragende Schmierfähigkeit der Synovialflüssigkeit, sowie elastische, jedoch mechanisch stark belastbare Knorpel und Bänder gewährleisten vor allem in der Jugend eine einwandfreie Funktion der Gelenke. Bereits im mittleren Lebensalter sind degenerative Prozesse an den am meisten belasteten Gelenken, den Knien und Hüften und der Wirbelsäule zu beobachten, die in vielen Fällen auch zu klinisch relevanten Beschwerden führen. Solche Veränderungen betreffen zunächst vor allem die Qualität der Synovialflüssigkeit und der Knorpel, in späteren Stadien sind Aufrauhungen und Erosionen an den Knochen selbst zu beobachten. Schmerzen und Einschränkungen der Bewegungsfähigkeit bis hin zur vollständigen Versteifung der Gelenke können die Folge sein.

Der Prozeß der Gelenkschädigung kann durch viele äußere Einflüsse verstärkt werden : Tragen schwerer Lasten, ungünstige Körperhaltung, völliger Mangel an Bewegung, exzessiver Sport etc.. Weiterhin können falsche Ernährung, Stoffwechselkrankheiten, Infektionen, rheumatische Erkrankungen etc. zu einem raschen Fortschreiten degenerativer Gelenkerkrankungen beitragen oder diese in Gang bringen.

In höherem Lebensalter bleibt kaum jemand von entsprechenden Beschwerden verschont.

Die Probleme bei der Behandlung degenerativer Gelenkveränderungen sind vielfältig: Der Beginn der Krankheit wird nicht erkannt. Beim Auftreten erster Beschwerden liegen oft schon kaum noch reversible Veränderungen vor. Die Ursachen

1 variieren, der Mechanismus der Knorpeldegeneration und anderer pathologischer Prozesse sind meist nicht bekannt. Eine kausale Therapie ist selten möglich oder setzt zu spät ein.

5 Die Therapie der schmerzhaften, teils auch entzündlichen Zustände erfolgt häufig nur symptomatisch mit Hilfe von nicht-steroidalen Entzündungshemmern, wie beispielsweise Indomethacin oder sogar durch Einsatz von Kortikoiden. Beide Gruppen von Therapeutika verursachen gravierende Nebenwirkungen und sollten 10 daher so wenig wie möglich eingesetzt werden. Darüber hinaus besteht bei der Anwendung der nichtsteroidalen Entzündungshemmer und bei den Kortikoiden die Gefahr einer weiteren Verschiebung des Stoffwechsels der Glycosaminoglycane (GAGs) in Richtung auf einen beschleunigten Abbau. Dem Vorteil der 15 momentanen Linderung der Symptome der Erkrankung, wie Schmerz und Unbeweglichkeit der Gelenke, steht daher neben anderen Risiken die Gefahr einer Beschleunigung der degenerativen Prozesse, welche die Krankheit verursachen, gegenüber.

20 Seit langem ist bekannt, daß demgegenüber Glycosaminoglycane oder auch die Vorstufe eines Bausteins der GAGs, das Glucosamin, eine ursächlich therapeutische Wirkung ausüben. Die Wirkung beruht einerseits auf einem Einbau der betreffenden Bausteine in die GAGs, andererseits in einer Stimulierung der Neusynthese 25 von GAGs durch eine Erhöhung der Konzentration von Vorstufen ihrer Synthese. Damit besteht die Möglichkeit, die für die Erkrankung ursächlichen Stoffwechselprozesse günstig zu beeinflussen und damit zu einer Heilung oder zumindestens Verlangsamung der degenerativen Vorgänge, welche der Erkrankung zu- 30 grunde liegen, beizutragen.

Nun sind allerdings die für die zuletzt erwähnte ursächliche Therapie zur Verfügung stehenden Arzneistoffe ebenfalls noch nicht ideal.

1 Aus biologischem Material isolierte GAGs weisen den Nachteil komplexer Naturprodukte auf: sie sind nur schwer oder kaum eindeutig zu definieren; ihre parenterale Anwendung ist notwendig, um eine ausreichende Bioverfügbarkeit zu gewährleisten, andererseits aber bei der Langzeittherapie doch unerwünscht. Daneben besteht immer die Gefahr anaphylaktischer Reaktionen. Die begrenzte Löslichkeit und die hohe Viskosität konzentrierter Lösungen erschweren die Verabreichung in der wünschenswert hohen Dosierung.

10 20 Anstelle der natürlichen GAGs wurde mit gutem therapeutischen Erfolg auch Glucosaminsulfat oral, intramuskulär und intrartikulär verabreicht. Glucosaminsulfat hat den großen Vorteil, eine im Hinblick auf Identität, Reinheit und Stabilität eindeutig definierbare Verbindung zu sein. Glucosaminsulfat verursacht als niedermolekulare, natürliche Substanz keine Allergien und lässt in der notwendigen Dosierung kaum toxische Wirkungen erwarten. Andererseits weist auch Glucosaminsulfat wesentliche Nachteile auf, wie sie sich beispielsweise aus der Basisinformation Dona® 200-S der Firma Opfermann-Arzneimittel, 5060 Bergisch Gladbach 2, ablesen lassen:

25 30 35 Die orale Applikationsform ist offenbar sehr viel weniger wirksam als die intravenöse oder intramuskuläre Injektion. Es wird eine orale Wochendosis von 5250 mg empfohlen, wogegen parenteral nur 1200 mg notwendig sind. Das wirksamere Injektionspräparat ist in Lösung bei physiologischem pH-Wert nicht ausreichend stabil; es wird daher bei saurem pH-Wert zubereitet, gelagert und geliefert, und muß vor Gebrauch vom Arzt neutralisiert werden. Zu diesem Zweck wird der Glucosaminsulfatlösung eine Pufferlösung zugesetzt. Glucosaminsulfatlösung und Puffer haben insgesamt bei der notwendigen hohen Dosierung und Konzentration einen gegenüber dem Blut so hohen osmotischen Druck, daß zusätzlich Lidocain als Lokalanästhetikum zugesetzt werden muß. Erst durch diesen Zusatz wird die Injektion in die Gelenke ausreichend schmerzarm.

1 Dem Nachteil der zu geringen Wirksamkeit oral verabreichter Glucosamins und der geringen chemischen Stabilität wurde versucht durch die Verwendung spezifischer Salze und Salzgemische entgegenzuwirken. So konnte die Wirksamkeit von Glucosamin 5 durch den Einsatz von Gemischen des Sulfates und Hydrojodids etwas verbessert werden (Rovaki, 1968, US Patent 36 83 076). Senin et al., 1981 erzeugten spezielle Mischkristalle aus NaCl und Glucosaminsulfat, die besonders wenig hygrokopisch und ausreichend stabil sein sollen (DOS 32 15 844 A 1). Der 10 Geschmack wird allerdings als sehr bitter angegeben.

Zur Überwindung der Stabilitätsprobleme mit den Glucosaminsalzen schlugen Rovaki et al. 1968 vor, beispielsweise N-Acetylglucosamin zu verwenden (US Patent 36 97 652, 15 DE 17 92 346 C 3). Um die Wirksamkeit zu steigern, wurden

a) wässrige Lösungen zur Injektion bevorzugt und / oder

b) dem N-Acetylglucosamin die Salze  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und NaJ zugesetzt.

20 Meisner, 1985, empfahl sogar den Zusatz von 3 unterschiedlichen Stoffklassen, um eine ausreichende Wirkung von oral verabreichten Aminozuckern einschließlich N-Acetylglucosamin zur Vorbeugung oder Behandlung degenerativ-entzündlicher 25 Erkrankungen zu erzielen (US - Patent 46 47 453).

Es ist deutlich erkennlich, daß trotz sehr hohen Bedarfes bisher keine optimalen Arzneimittel zur Behandlung degenerativer und / oder entzündlicher Gelenkerkrankungen bzw. der Erkrankungen anderer Bindegewebe verfügbar sind.

30 Die Verwendung von Aminozuckern zur Behandlung derartiger Erkrankungen bietet große Vorteile, weil sie im Gegensatz zu den Kortikoiden und gebräuchlichen nichtsteroidalen Entzündungshemmern ausschließlich aufbauende, die Synthese der Glycosamino-

1 glycane fördernde Wirkungen entfalten. Es handelt sich um eindeutig definierte, nicht antigen wirksame, ausgezeichnet verträgliche Substanzen. Bei Einsatz des N-Acetylglucosamins anstelle des Glucosamins gibt es kaum Stabilitätsprobleme bei  
5 der Langzeitlagerung.

Bisher liegt aber keiner der Aminozucker in einer ausreichend wirksamen Form vor, um als alleiniger Wirkstoff eines vom Patienten leicht selbst anzuwendenden Präparates eingesetzt zu werden.

10

Injektionsformen sind für die Dauertherapie unerwünscht, weil sie häufige und damit sehr teuere Besuche beim Arzt notwendig machen. Darüber hinaus sind Injektionspräparate per se teuer und für den Patienten unangenehm.

15

Kombinationen mehrerer Wirkstoffe miteinander sind ebenfalls unerwünscht :

20

a) Die Stabilität jeder Einzelkomponente unter den Bedingungen der Langzeitlagerung ist schwierig zu gewährleisten.

25

b) Aus gutem Grund verhalten sich die Gesundheitsbehörden vieler Länder bei der Zulassung von Kombinationspräparaten sehr restriktiv. So wird der Nachweis verlangt, daß jeder einzelne Inhaltsstoff des Kombinationspräparates wirksam ist und häufig zusätzlich, daß die feste Kombination eines bestimmten Mengenverhältnisses der Einzelkomponenten spezifische Vorteile hat. Diese Belege sind für Kombinationen aus mehr als 2 Wirkstoffen kaum zu erbringen.

30

Von den Aminozuckern hat N-Acetylglucosamin den Vorteil, stabil und zumindest nach parenteraler Gabe zweifelsfrei gegen degenerative Gelenkerkrankungen wirksam zu sein.

35

Es wurde nun gefunden, daß sich die Wirksamkeit von N-Acetylglucosamin auch nach oraler Gabe durch einen spezifischen

1 Einnahmemodus steigern läßt: Im Gegensatz zu Glucosamin hat  
N-Acetylglucosamin einen überraschend guten, nicht zu starken  
rein süßen Geschmack. Trotz des relativ hohen Molekulargewichtes und des sehr hydrophilen Charakters des Moleküls  
kommt es bereits in der Mundhöhle zur Resorption eines Teils  
5 des Wirkstoffes. Dadurch wird der Abbau in der Darmmucosa und  
der Leber vor Erreichen des allgemeinen Kreislaufes vermieden.  
Im Ergebnis ist N-Acetylglucosamin bei oraler Einnahme besser  
bioverfügbar und wirksam, wenn es möglichst lange Zeit im Mund  
10 behalten wird und mit den Schleimhäuten in Kontakt bleibt. Dies  
kann auf sehr einfache Weise erreicht werden: Bereits bei  
Einnahme des N-Acetylglucosamins in Form von Pulver oder  
Granulat kann ein Teil in der Mundhöhle resorbiert werden,  
wenn nicht sofort mit Flüssigkeit nochgespült wird.

15 Sehr bequem ist die Einnahme als Lutschtablette mit fester  
Dosierung oder als Zusatz zu Materialien zum Kauen. Gute Wirk-  
samkeit, angenehmer Geschmack, die Vermeidung aufwendiger und  
invasiver Injektionsformen und selbst des Schluckens großer  
20 Tabletten machen die neue Applikationsform zum idealen Mittel  
für die notwendige Langzeittherapie degenerativer Gelenker-  
krankungen. Weitere Vorteile sind darin zu sehen, daß N-Acetyl-  
glucosamin sehr gut verträglich ist und der Abbau dieses  
Naturstoffes im Stoffwechsel auch unter ungünstigen Voraus-  
25 setzungen bei alten Patienten keine Probleme bereitet.

30 N-Acetylglucosamin zur buccalen Verabreichung kann in einer  
Tagesdosis von 50 mg bis 1000 mg eingesetzt werden. Höhere  
Dosierungen sind wegen der sehr guten Verträglichkeit möglich,  
bevorzugt sind 200 mg - 600 mg / Tag.

35 Die Einzeldosis kann bei mehrfacher Einnahme pro Tag 10 mg  
bis 500 mg N-Acetylglucosamin enthalten, bevorzugt sind  
50 mg bis 250 mg.

85 Geeignet sind alle Zubereitungsformen, die den Wirkstoff

1 bereits im Mund freisetzen, den angenehmen Geschmack des N-Acetylglucosamins nicht verschlechtern, und keine Zusatzstoffe enthalten, die entweder physiologisch unverträglich oder in der Konsistenz unangenehm sind. Bevorzugt sind Zubereitungen, die den Wirkstoff beim Lutschen oder Kauen langsam freisetzen und sich selbst gleichzeitig auflösen.

5 Dieses Ziel kann entweder durch geeignete Zubereitung des N-Acetylglucosamin selbst oder durch Zusatz üblicher pharmazeutischer Hilfsstoffe erreicht werden. Geeignete Hilfsstoffe sind z. B. Zucker und verwandte Stoffe (Saccharose, Lactose, Glucose, Mannit, Sorbit, Fruktose etc.), Quellstoffe (Agar, Gummiarabicum, Guar, Gelatine etc.), Stärke, Dextrane, Dextrine, Geschmacks- und Aromastoffe (Zitronensäure, Weinsäure, Ascorbinsäure, Pfefferminzöl etc.), Puffer-Salze, Lösungsvermittler.

10 15 Als Formen eignen sich Pulver, Granulate und bevorzugt Tabletten oder alle Formen zum Lutschen und Kauen.

20 B e i s p i e l e :

1. Lutschtabletten

25 2500 g N-Acetylglucosamin werden mit 1000 g Lactose und 15 g Magnesiumstearat homogen vermischt, granuliert und unter hohem Druck zu Tabletten verpreßt.  
Einzelgewicht einer Tablette 351,5 mg  
Gehalt an N-Acetylglucosamin je Tablette : 250 mg  
30 Einnahme vor den Mahlzeiten eine Tablette langsam im Munde zergehen lassen.

2. Lutschtabletten

35 2500 g N-Acetylglucosamin werden mit 250 g Zitronensäure und 100 g Polyvinylpyrrolidon homogen vermischt, mit 80%igem Aethanol wenig angefeuchtet, zu Tabletten ver-

1 preßt und bei ca. 40°C im Luftstrom getrocknet.  
Einzelgewicht je Tablette ca. 117,5 mg  
Gehalt an N-Acetylglucosamin je Tablette: 100 mg  
5 Einnahme von 1-3 Tabletten morgens und abends, Tabletten  
nacheinander einnehmen, langsam im Munde zergehen lassen.

### 3. Granulat

10 2500 g N-Acetylglucosamin werden mit 100 g Ascorbinsäure  
zur Geschmacksverbesserung, 100 g Polyvinylpyrrolidon und  
1000 g Maisstärke homogen vermischt, mit 80%igem Aethanol  
zu einem Brei verrührt granuliert und durch ein Sieb  
mit 0,5 - 1 mm Maschenweite gesiebt.  
15 Ca. 150 mg des Granulat enthaltend ca. 100 mg N-Acetyl-  
glucosamin werden mit einem Meßbecher auf einen Löffel  
gegeben und jeweils einige Zeit vor den Mahlzeiten lang-  
sam im Mund aufgelöst. Es wird nicht mit Flüssigkeit  
nachgespült.

20 Figurenbeschreibung:

Fig. 1 vergleicht graphisch die Plasmaspiegel bei Hamstern  
im Anschluß an intragastrale (perorale) und buccale Verab-  
folgung von 2 ml einer wässrigen Lösung von 20 mg N-Ace-  
25 tylglucosamin.

Fig. 2 vergleicht graphisch die Plasmaspiegel bei Hamstern  
im Anschluß an intragastrale (perorale) und buccale Ver-  
abfolgung von 2 ml einer wässrigen Lösung von 200 mg N-Ace-  
30 tylglucosamin.

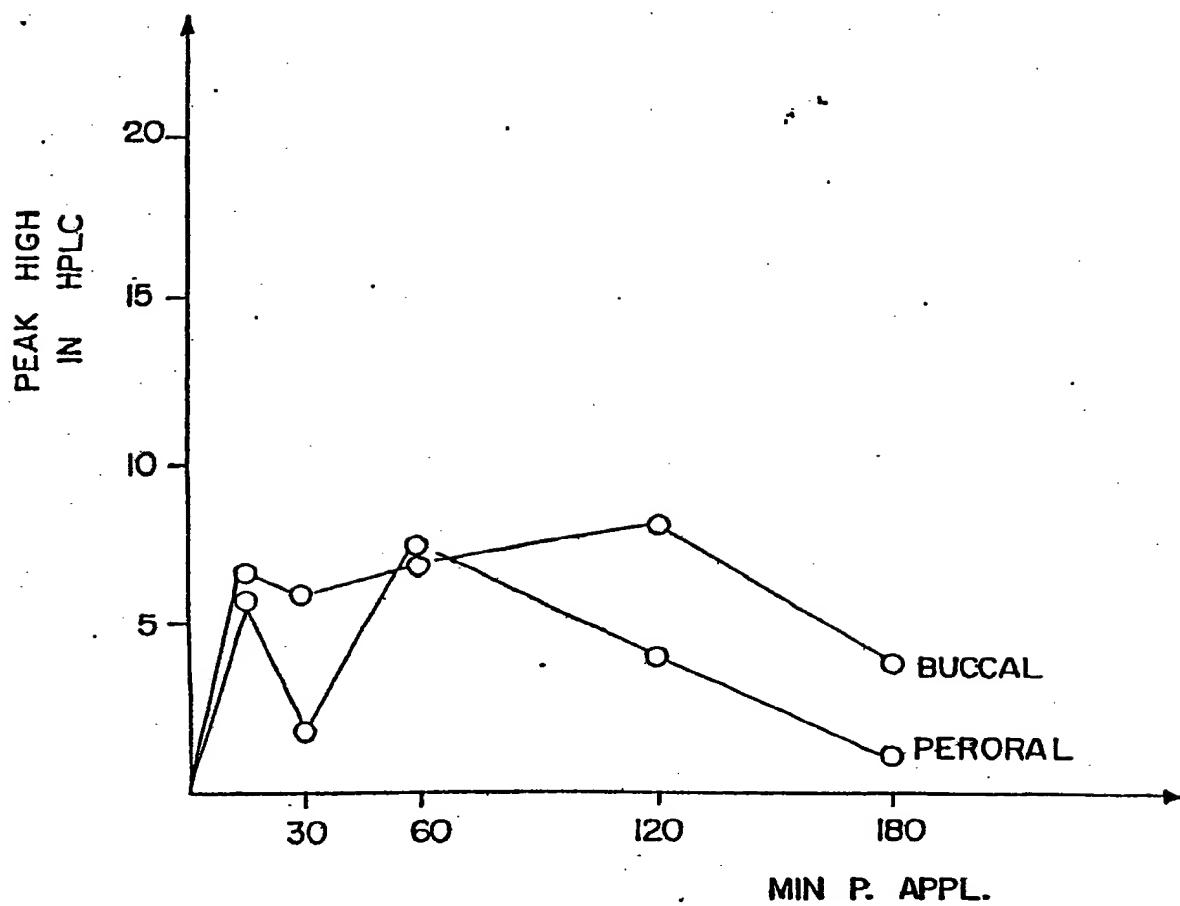
1

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 5 1. Buccale Anwendung von N-Acetylglucosamin zur Therapie degenerativer und entzündlicher Erkrankungen der Gelenke und des Bindeg- und Stützgewebes sowie verwandter Erkrankungen.
- 10 2. Verwendung von N-Acetylglucosamin nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß N-Acetylglucosamin in fester Form als Pulver, Granulat, Tabletten, elastische oder plastische Kaumaterialien eingesetzt wird, die längere Zeit in der Mundhöhle verbleiben.
- 15 3. Verwendung von N-Acetylglucosamin nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß N-Acetylglucosamin unter Zusatz unbedenklicher und üblicher Geschmacksstoffe, Aromastoffe, pharmazeutischer Träger- und Hilfsstoffe zur Stabilisierung, Formgebung und Steuerung der Freigabe eingesetzt wird.
- 20 4. Verwendung von N-Acetylglucosamin zur Herstellung eines buccal anzuwendenden Arzneimittels für die Therapie degenerativer Erkrankungen der Gelenke und des Bindeg- und Stützgewebes sowie verwandter Erkrankungen.
- 25 5. Verwendung von N-Acetylglucosamin zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß N-Acetylglucosamin in fester, halbfester oder flüssiger Form zusammen mit pharmazeutisch unbedenklichen Lösungs-, Träger- und / oder Hilfsstoffen eingesetzt wird.

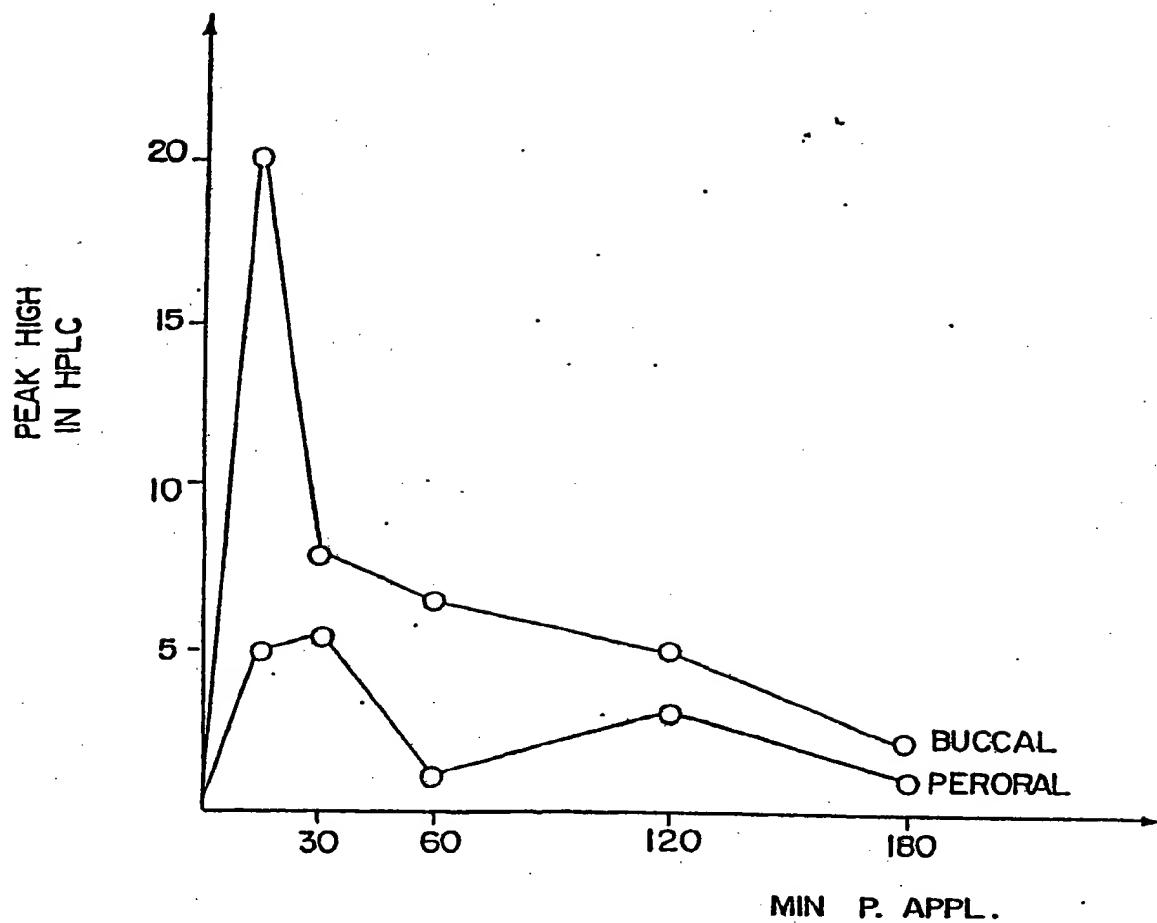
1 / 2

FIG. 1



2 / 2

FIG. 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 89/00567

## I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) \*

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl. <sup>5</sup>: A 61 K 31/70, A 61 K 9/20

## II. FIELDS SEARCHED

### Minimum Documentation Searched ?

Classification System	Classification Symbols
5 Int.Cl.	A 61 K

Documentation Searched other than Minimum Documentation  
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched \*

## III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT\*

Category *	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
A	DE, A, 3602670 (U. SPECK) 30 July 1987, see claims; page 3, lines 30-35	1-5
A	FR, A, 2016182 (ROTTA) 8 May 1970, see claims 1-4; page 4, example 3; page 6, examples 7,8 (cited in the application)	1-5
A	EP, A, 0178602 (PERITAIN) 23 April 1986 see claim 1; page 10, lines 25-30 (cited in the application)	1-5

\* Special categories of cited documents: <sup>10</sup>

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

## IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search  
27 October 1989 (27.10.89)

Date of Mailing of this International Search Report  
20 November 1989 (20.11.89)

International Searching Authority

European Patent Office

Signature of Authorized Officer

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

DE 8900567

SA 30715

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 15/11/89. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE-A- 3602670	30-07-87	EP-A-	0234207	02-09-87
		JP-A-	62185017	13-08-87
FR-A- 2016182	08-05-70	DE-A, B, C	1792346	11-11-71
		US-A-	3697652	10-10-72
EP-A- 0178602	23-04-86	US-A-	4590067	20-05-86
		US-A-	4647453	03-03-87
		AU-B-	573160	26-05-88
		AU-A-	4870285	24-04-86
		CA-A-	1261263	26-09-89
		JP-A-	61097221	15-05-86
		US-A-	4772591	20-09-88

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 89/00567

<b>I. KLASSEKIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int. Cl. 5: A 61 K 31/70, A 61 K 9/20		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierte Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem		
Int. Cl. 5:	A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup></b>		
Art <sup>10</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
A	DE, A, 3602670 (U. SPECK) 30. Juli 1987, siehe Ansprüche; Seite 3, Zeilen 30-35 --	1-5
A	FR, A, 2016182 (ROTTA) 8. Mai 1970, siehe Ansprüche 1-4; Seite 4, Beispiel 3; Seite 6, Beispiele 7,8 (In der Anmeldung erwähnt) --	1-5
A	EP, A, 0178602 (PERITAIN) 23. April 1986, siehe Anspruch 1; Seite 10, Zeilen 25-30 (In der Anmeldung erwähnt) -----	1-5
-----		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:</li> <li>“A” Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</li> <li>“E” älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</li> <li>“L” Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</li> <li>“O” Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</li> <li>“P” Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</li> </ul>		“T” Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
		“X” Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
		“Y” Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
		“&” Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 27. Oktober 1989		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt		Unterschrift des bevoigtmächtigten Bediensteten
		T.K. WILLIS

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 8900567  
SA 30715

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 15/11/89.  
Diese Angaben dienen nur zur Orientierung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE-A- 3602670	30-07-87	EP-A-	0234207	02-09-87
		JP-A-	62185017	13-08-87
FR-A- 2016182	08-05-70	DE-A, B, C	1792346	11-11-71
		US-A-	3697652	10-10-72
EP-A- 0178602	23-04-86	US-A-	4590067	20-05-86
		US-A-	4647453	03-03-87
		AU-B-	573160	26-05-88
		AU-A-	4870285	24-04-86
		CA-A-	1261263	26-09-89
		JP-A-	61097221	15-05-86
		US-A-	4772591	20-09-88

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

**BLACK BORDERS**

**IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

**FADED TEXT OR DRAWING**

**BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

**SKEWED/SLANTED IMAGES**

**COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

**GRAY SCALE DOCUMENTS**

**LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

**REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

**OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**